

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul SIMON

Né le 2 Juin 1908, à LOCARN (Côtes-du-Nord)

Sur les intoxications
par
quelques antihelminthiques

Fougère mâle, Pelletierine
Semen contra, Chenopodium

Président : M. BALTHAZAR, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Paul SIMON

Né le 2 Juin 1908, à LOCARN (Côtes-du-Nord)

Sur les intoxications
par
quelques antihelminthiques

Fougère mâle, Pelletierine
Semen contra, Chenopodium

Président : M. BALTHAZAR, professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1.35

Doyen G. ROUSSY.

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSEY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	Maur. VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
Clinique chirurgicale	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
Clinique d'accouchements	MARION.
	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
BENARD Henri	Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FEY	Urologie.	LABBE Henri..	Chimie biologique.
GALLIARD	Parasitologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Bactériologie.	LANTUEJOUL..	Obstétrique.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
D'ALLAINES.			



MM.

LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY (M^{re} J) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-
 DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.

MM.

PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-
 LEMAIRE ... Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN
 BRULÉ
 CHABROL
 CHIRAY
 DONZELOT
 DUVOIR
 LIAN
 VALLÉRY-RADOT
 (Pasteur).
 SEZARY
 Clinique médicale.

MM.

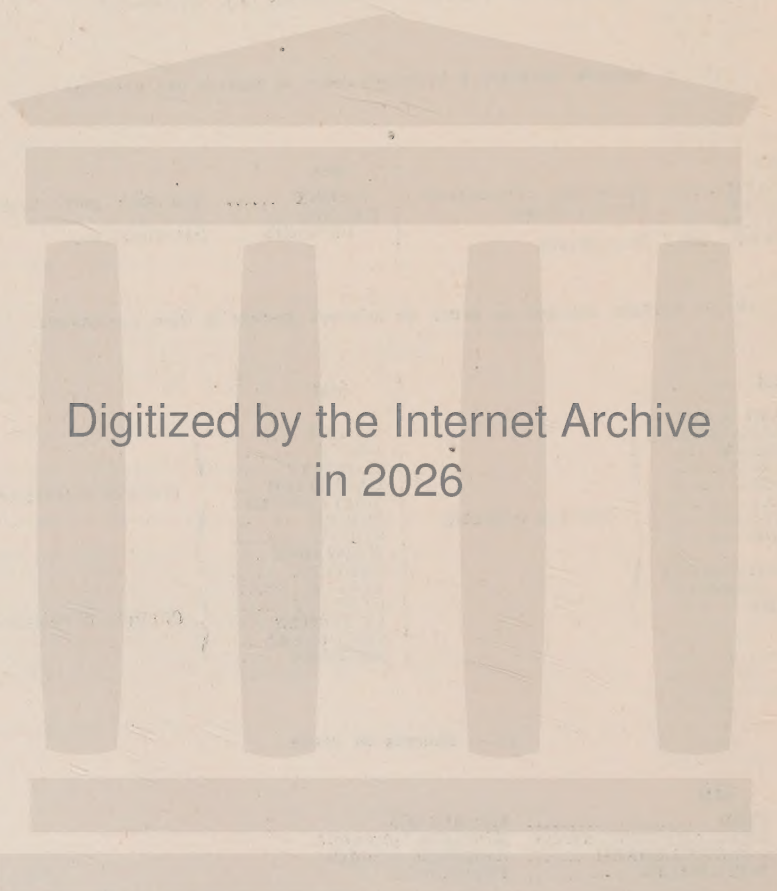
BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER
 HEITZ-BOYER.
 MOURE
 QUÉNU
 SCHWARTZ
 VELTER
 ECALLE
 GUENIOT
 LE LORIER ...
 LÉVY-SOLAL ...
 METZGER
 Clinique chirurgicale
 Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.

FREY Stomatologie.
 CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE TUÉ A L'ENNEMI

Dont la vie, hélas ! trop courte,
a été cependant pour moi le meilleur des exemples.

A MAMAN

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BALTHAZAR

Qui a bien voulu nous faire le
très grand honneur de présider
notre thèse. Qu'il veuille trouver
ici l'expression de notre entière
reconnaissance.

AU DOCTEUR DESOILLE

Chef de Clinique à la Faculté

Qui nous a donné l'idée de ce
travail et nous a guidé de ses pré-
cieux conseils.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE NANTES

AUX MÉDECINS DE L'HÔPITAL DE LA ROCHELLE

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS

SUR LES INTOXICATIONS PAR QUELQUES ANTIHELMINTIQUES

INTRODUCTION

Les intoxications par les antihelminthiques ont été étudiées surtout par les auteurs étrangers, ce qui s'explique par le fait qu'à l'étranger ces médicaments paraissent prescrits à des doses notablement supérieures à celles préconisées en France.

Or il s'agit de médicaments dont la dose toxique paraît assez proche de la dose thérapeutique, et dont l'action mérite en conséquence d'être bien connue.

Plutôt que de nous limiter à l'étude détaillée d'un seul d'entre ces antihelminthiques — l'essence de *Chenopodium* par exemple dont l'emploi se généralise en France et dont les dangers ont fait le sujet de fort peu de publications dans notre pays — il nous a paru intéressant de grouper l'étude des intoxications par les principaux antihelminthiques végétaux : Fougère mâle, écorce de Grenadier, *Semen contra*, *Chenopodium*.

Ces intoxications sont en effet semblables par leur *étiologie* — uniquement accidentelle nous a-t-il semblé — et par certains traits de leur symptomatologie que nous nous sommes efforcé de dégager.

Fougère mâle

CHAPITRE PREMIER

PLANTE — PRINCIPES ACTIFS MODE D'ADMINISTRATION

La plante — Le rhizome

La Fougère mâle : *Aspidium filix mas*, Swartz., *Polystichum filix mas*, Roth., *Polypodium filix mas*, L., *Nephropodium filix mas*, Rich., est actuellement la seule plante de son groupe employée en médecine.

On a cependant cherché à utiliser un grand nombre d'espèces indigènes, la fougère femelle : *Asplenium filix faeminea* Berht., les *Aspidium orophytis*; *cristatum*, *telypteris*, etc., ainsi que la fougère aigle : *Pteris aquilina* L. A. RICHARD préférerait même la fougère femelle à la fougère mâle, la considérant comme plus énergique. Cette assertion n'a pas été admise, la fougère femelle est actuellement réputée inactive et son emploi considéré comme une fraude.

La fougère mâle est une plante herbacée vivace, répandue à peu près dans le monde entier. Elle est commune dans les bois ombragés et humides de presque toute la France.

D'une souche souterraine, horizontale, grosse comme un pouce, noueuse, brune, écailleuse, se détachent d'un côté de nombreuses racines filiformes et de l'autre des feuilles ou frondes, d'abord enroulées en crosse, puis, qui, en grandissant, s'étalent, atteignant une hauteur de plus de 50 cm. Elles sont pétiolées, les pétioles, brun foncé, sont courts et couverts d'écailles minces et brunes. Les pinnules sont très longues et rapprochées les unes des autres. A la face inférieure de ces pinnules ou folioles se trouvent les *sore*s, en deux rangées parallèles ; ils sont arrondis et recouverts d'un *indusium réniforme*, caractère dont RICHARD s'était servi pour créer le genre *Nephrodium*.

Ces sores sont constitués par un amas de sporanges qui laisseront échapper à maturité des spores.

Remarquons que le terme de *fougère mâle* appliqué à l'espèce est impropre. Les spores, en germant, ne reproduiront pas une fougère semblable mais donneront une lame verte, cordiforme, d'où partiront des rhizoïdes grâce auxquels elle se fixera au sol et se nourrira. Sur ce *prothalle* se développeront des organes mâles (anthéridies) et des organes femelles (archégones). Les archégones renferment les oosphères qui, imprégnées par les anthérozoïdes issus des anthéridies, germeront pour donner la fougère à fronde que nous avons décrite plus haut.

Il y a en somme *génération alternante*, succession de générations asexuées et sexuées.

Le *Rhizome* nous intéresse plus particulièrement, puisque c'est la partie employée en thérapeutique. Le rhizome est la tige horizontale souterraine. Il se présente dans les drogueries sous la forme d'un corps oblong, de 5 à 12 cm., légèrement incurvé, s'élargissant de la base au sommet, recouvert par la base des frondes que traversent de nombreuses racines ad-

ventices. Les pétioles sont coupées plus ou moins bas, d'aspect brun noirâtre elles présentent à leur surface des plis de dessiccation.

Le rhizome sec présente à la coupe un aspect irrégulièrement étoilé, de coloration jaune brun ou cannelle au centre (jaune verdâtre si la drogue est récente), avec un liséré bleu noirâtre à la périphérie.

Au microscope, la zone corticale superficielle du rhizome et des frondes est constituée par plusieurs plans de cellules rectangulaires à parois épaisses. Le parenchyme fondamental de la portion centrale est formé d'éléments arrondis ou polyédriques à parois minces, incolores, ponctuées, contenant des grains d'amidon. Par places existent des lacunes dans lesquelles, portées par un pédicule, font saillie des glandes unicellulaires sphériques, *contenant une essence verdâtre*. Très nombreuses, ces glandes ont leur origine dans les cellules de bordure des lacunes.

L'odeur du rhizome de fougère mâle est désagréable, évoquant le *moisi*.

La saveur est d'abord sucrée, puis astringente et faiblement amère.

Principes actifs

Après la récolte de la fougère mâle on ne conserve pour la thérapeutique que les rhizomes qui présentent à la coupe une coloration franchement verte, car ce sont les plus riches en principes actifs. Ils doivent être immédiatement utilisés, la dessiccation leur faisant perdre une partie de leurs propriétés.

La date la meilleure de l'année pour effectuer la récolte a été discutée : KRUS indique le mois d'avril, HÉRAUD, LANDER-BRUNTON préfèrent l'automne ou même l'hiver.

On extrait par l'éther les principes actifs antihelminthiques dont l'ensemble forme la FILICINE BRUTE, une abondante quantité d'HUILE GRASSE verdâtre dépourvue de toute propriété tænifuge et une petite quantité d'une HUILE VOLATILE dont la présence facilite l'action antihelminthique et est même indispensable, d'après certains auteurs et en particulier KOBERT, pour que celle-ci se manifeste.

L'extrait éthéré doit renfermer 24 % de filicine brute, constituée par un mélange de plusieurs substances, qui représentent des combinaisons d'acide butyrique et isobutyrique avec le phloroglucol et divers phénols triatomiques analogues.

ZUNZ donne de la façon suivante la composition de la FILICINE BRUTE. Elle renferme :

a) De l'acide *filmaronique* ou *filmarone* $C^{47}H^{54}O^{16}$ qui se présente sous la forme de cristaux blancs.

b) 3,5 à 8 % d'acide *filicique* ou *filicine* proprement dite $C^{35}H^{38}O^{12}$, qui existe d'après POULSSON, soit sous forme de cristaux jaunes sans propriétés antihelminthiques, soit sous forme amorphe très active contre les tænias, ce qui tient peut-être à la plus facile solubilité de l'acide amorphe dans les solutions aqueuses alcalines. L'acide filicique est insoluble dans l'eau à la température ordinaire, peu soluble dans l'eau chaude et dans l'éther, soluble dans les graisses, et les huiles grasses. C'est grâce à cette dernière propriété qu'il passe dans l'extrait éthéré.

c) 2 à 3 % d'*aspidine* $C^{25}H^{32}O^8$, se présentant sous la forme de cristaux jaunes, insolubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool chaud.

d) L'*albaspidine* $C^{25}H^{32}O^8$ se présente sous la forme d'aiguilles incolores, très solubles dans l'éther et le benzène, peu solubles dans l'alcool.

e) L'acide *flavaspidique* $C^{24}H^{28}O^8$ se présente sous

la forme de cristaux jaunes ; il existe sous deux formes isomères α et β .

f) L'*aspidinol* $C^{12}H^{16}O^4$ se présente sous la forme d'aiguilles jaunes blanchâtres, très peu solubles dans le benzène, très solubles dans l'éther.

On a signalé en outre dans la fougère mâle un GLUCOSIDE, *filixoline*, qui, par saponification, se dédouble en *acide filosmylique* volatil et *acide filixolinique* non volatil.

Il existe en outre des ACIDES VOLATILS DE LA SÉRIE GRASSE, qui contribuent sans doute à produire l'odeur nauséabonde de la fougère mâle.

Administration

INDICATIONS. — On emploie la fougère mâle contre *Tænia Solium* L., *Tænia Saginata* Goeze, la plupart des autres espèces de ténias, contre le bothriocéphale. On l'a employé aussi contre l'ankylostomiase, mais en pareil cas le chenopodium est préférable.

MODE D'ADMINISTRATION. — La *décoction* est inerte pour BOUCHARDAT.

La *poudre* est efficace, mais la dose est mal précisée : 2 à 4 grammes pour GUBLER, 30 à 50 grammes pour BOUCHARDAT, 8 à 12 grammes pour RABUTEAU, MANQUAT. Les formulaires récents indiquent volontiers : 2 à 10 grammes (adultes), latitude peu faite pour diminuer l'embarras du praticien hésitant. La poudre est administrée en bols ou en cachets.

Teinture éthérée au 1/5^e, dont on donne 5 à 10 grammes en capsule.

L'*extrait éthéré* est la préparation préconisée par tous les auteurs, on prescrit chez un adulte environ 8 grammes.

Filicine. BUSQUET estime qu'il y a avantage à substituer à la fougère mâle, son principe actif, la filicine, qu'on prescrira à la dose de 0 gr. 80 chez l'adulte.

PURGATIF A ASSOCIER. — Il est de règle d'associer un purgatif à l'antihelminthique. Généralement on emploie ici le calomel, mais on peut également se servir de scammonée, d'eau-de-vie allemande, de nerprun, de séné, de sulfate de soude ou de magnésie.

Les *purgatifs huileux*, comme l'huile de ricin sont contre-indiqués par la plupart des auteurs parce qu'ils favorisent l'absorption de l'acide filicique et des produits analogues et facilitent dès lors la production d'accidents toxiques. Cette opinion n'est d'ailleurs pas admise sans conteste : CRÉQUY, BOUTEILLER n'admettent pas que l'huile de ricin soit contre-indiquée.

BOUTEILLER écrit : « Il nous a semblé que la filicine n'étant pas caustique, ne pouvait agir sur les parasites que si elle était dissoute dans l'intestin, et de ce fait même nous avons conclu *a priori* que l'huile de ricin ne devait jouer aucun rôle dans cette dissolution, puisque la fougère mâle avait très bien réussi dans plusieurs cas, sans adjonction de cette huile ». Par quelques expériences, BOUTEILLER montre qu'en effet l'acide filicique se dissout parfaitement dans l'intestin, sans concours d'huile de ricin, qu'au contraire le sulfate de soude ou de magnésie arrêtent cette solubilité et pourraient peut-être être donnés comme antidotes dans les cas d'empoisonnement par la fougère mâle.

Ces expériences sont intéressantes, mais BOUTEILLER nous paraît avoir oublié de distinguer : la solubilité dans le suc intestinal, nécessaire à l'action sur le tænia et l'absorption par la muqueuse intestinale avec passage dans la circulation générale, ce qui peut engendrer les accidents toxiques pour l'homme.

CHAPITRE II

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION

Symptômes digestifs

Il est très fréquent que les sujets qui viennent d'absorber les capsules de CRÉQUY ressentent des coliques pénibles et de la diarrhée pendant deux jours. On ne peut en pareil cas parler d'intoxication.

Au contraire, on doit considérer comme pathologiques les manifestations auxquelles sont en proie les sujets pris d'une soif intense à laquelle succèdent des nausées et des éructations très violentes accompagnées d'une sensation pénible de constriction à la base du thorax et de douleurs gastriques violentes. Les vomissements sont fréquents, d'une odeur rappelant celle de l'extrait éthéré de la fougère mâle. L'abdomen est ballonné, tendu et douloureux spontanément et à la palpation, la diarrhée ne tarde pas à apparaître, les selles sont abondantes et multiples, parfois involontaires.

Si, dans les cas bénins, l'état général n'est pas trop touché, dans les cas graves le malaise est intense, mais ce qui en fait la gravité ce sont les diverses manifestations nerveuses que nous étudierons un peu plus loin.

Notons que si, dans un certain nombre d'observations d'intoxications avec troubles digestifs intenses, un purgatif, parfois même un drastique, avait été ab-

sorbé concomitamment à la fougère mâle, dans d'autres cas la fougère mâle a été absorbée seule, ce qui établit sans conteste son action sur le tube digestif. Cette dernière est d'ailleurs établie expérimentalement.

Ictère

L'ictère produit par l'extrait éthéré de fougère mâle fut signalé par COBBOLD dès 1892. PALTAUF, GRAWITZ l'étudièrent ensuite et BOUTEILLER le signale dans sa thèse.

Plus récemment, ETIENNE et PERRIN ont publié 2 observations (dont l'une leur fut communiquée par GAULEJAC) d'ictère s'étant rapidement produit à la suite d'ingestion de doses usuelles. Dans le premier cas, 6 gr. d'extrait furent absorbés à partir de 5 h. 20 du matin : l'ictère apparut dès 10 h. du matin. Il n'existait pas de pigment biliaire dans les urines. La résistance globulaire était normale, le sérum n'était pas hémolysant. Dans le second cas, l'ictère apparut 4 heures après l'ingestion de 8 gr. d'extrait de fougère mâle.

ETIENNE et PERRIN admettent, comme GRAWITZ et comme BOUTEILLER que l'ictère est d'origine hémolytique, mais ils pensent néanmoins que le foie peut ultérieurement jouer un rôle. Ces auteurs concluent : « En somme, l'extrait éthéré de fougère mâle produirait l'ictère de façon analogue à certaines autres intoxications telles que le chloroforme, l'essence de thérébenthine, l'acide pyrogallique, la toluylénédiamine ».

Peu après, ACHARD et SAINT-GIROND publiaient l'observation d'un sujet ayant présenté un ictère le len-

demain de l'ingestion de 6 gr. d'extrait. Ils ne trouvèrent que peu de modifications de la fragilité globulaire (cherchée, il est vrai, au bout de 3 jours). Eux aussi admettent l'origine hémolytique de l'ictère.

L'amaurose est si spéciale à l'intoxication par la fougère mâle que nous la décrivons en un chapitre séparé.

Symptômes nerveux

Les phénomènes nerveux débent généralement par une *céphalalgie* intense suivie de *vertiges* ; le malade titube, voit tout tourner autour de lui. Il est couvert de sueurs froides. La somnolence et l'hébétéude peuvent apparaître (observations de BAGER, SCHLIER, FREYER, FUCHS, BOUTEILLER).

Dans les cas très graves, il ne s'agit plus de somnolence mais de véritable *coma*.

Ce dernier peut être entrecoupé de *convulsions* chez les enfants (observations de FREYER, HOFMAN, BOUTEILLER), mais aussi chez l'adulte (observation de PALTAUF, qui a trait d'ailleurs à un malade syphilitique).

Dans un nombre assez élevé d'observations, après une brève période d'excitation le malade offre immédiatement l'aspect d'un *tétanique*. La température s'élève très vite et très haut. La raideur de tous les muscles, en particulier ceux des mâchoires, fait son apparition et augmente très rapidement : le *trismus* est intense, la déglutition impossible, les contractions convulsives sont très douloureuses et peuvent même provoquer de l'*opisthotonos*. Comme le remarque BOUTEILLER, ces cas sont presque foudroyants, et la mort survient très rapidement (observations de FREYER, EICH, HOFMAN, PALTAUF).

Quant aux crampes musculaires signalées par plusieurs auteurs, elles sont d'interprétation difficile car indépendamment de leur originalité nerveuse, on peut soutenir qu'elles ne sont qu'un phénomène de déshydratation aiguë due à la diarrhée et au vomissement.

Dans la genèse des phénomènes nerveux, l'*hypochlorémie* due aux vomissements et à la diarrhée joue peut-être un rôle. Elle n'a pas été étudiée à notre connaissance.

Troubles oculaires

Les troubles oculaires sont assez rares, mais ils peuvent être extrêmement graves, car il s'agit d'atteinte, parfois définitive, du nerf optique. Marc DUFOUR et GONIN, de Lausanne, en ont donné une bonne étude d'ensemble dont nous nous sommes en grande part inspiré.

FRÉQUENCE. — La statistique de Sidler HUGUENIN réunit 78 cas dont plus de la moitié ont été marqués par des troubles visuels : 38 fois sur 44, les troubles furent permanents : 18 cas de cécité bilatérale, 15 cas de cécité unilatérale et 5 cas de forte amblyopie. Il est en somme exceptionnel qu'une cécité, complète au début, soit suivie d'un retour des fonctions visuelles. Heureusement, comme nous le disions, de tels accidents sont très rares : sur un total de 22.000 mineurs soumis à une cure fougère mâle, STUELP en a compté seulement 4 qui furent atteints de cécité durable, d'ailleurs plusieurs de ces malades étaient déjà fortement anémiés par l'ankylostomiase.

SYMPTÔMES. — La cécité se produit le plus souvent

d'une façon très rapide, du jour au lendemain, accompagnée des autres signes d'intoxication.

Les pupilles, dilatées, ne réagissent plus à la lumière. L'examen ophtalmologique n'a été fait que rarement dans les premiers jours : au sixième jour, Von Grosz put constater encore un aspect normal du fond de l'œil et ce n'est qu'au douzième jour qu'il reconnut un commencement de décoloration de la pupille.

D'autres auteurs : HABERKAMP et NIEDEN ont noté dès le début, de la stase veineuse avec un léger trouble papillaire. Enfin STUELP, qui semble avoir eu sous les yeux un cas d'une intensité toute particulière, décrit un « œdème colossal » de la rétine, dans lequel les vaisseaux rétiens se trouvaient partiellement noyés, les artères filiformes avec segmentation de la colonne sanguine, les veines tortueuses et dilatées. Au sein de la coloration d'un blanc de neige, qui occupait tout le fond de l'œil, on ne distinguait plus ni papille ni macula. Cet « œdème » (que DUFOUR et GONIN estiment avoir été essentiellement un trouble ischémique de la rétine) se dissipe graduellement à mesure que les vaisseaux reprenaient un calibre plus normal, mais la circulation ne se rétablit que très imparfaitement, et la papille devint atrophique.

C'est là, du reste, la terminaison commune à tous les cas graves : un disque optique tout à fait blanc, avec des bords généralement nets, des vaisseaux rétrécis, quelquefois entourés d'une gaine blanchâtre (UHTHOFF) ou partiellement oblitérés (STUELP), bref un tableau ophtalmoscopique qui rappelle les cas d'atrophie optique par obstruction de l'artère centrale.

Lorsque la cécité n'est pas complète, le champ visuel demeure irrégulièrement rétréci.

Symptômes rénaux

L'attention des médecins qui ont observé des cas d'intoxication par la fougère mâle s'est rarement portée sur les phénomènes rénaux. L'*albuminurie* a cependant été signalée par GRAWITZ et par SCHLIER, la *cylindrurie* par Von PARONA et MEUCHE.

La *glycosurie* a été plusieurs fois signalée, mais d'après PRÉVOST et P. BINET, il s'agirait d'une erreur d'interprétation. Pour ces auteurs, la réduction de la liqueur cupropotassique serait due, non à la présence de sucre mais à l'élimination de l'extrait éthéré de fougère mâle par l'urine.

Autres phénomènes

La *température* peut être élevée comme au cours de toute intoxication : 39°5 dans le cas de DAYER par exemple.

Le *pouls* est variable: rapide à 144 (dans le même cas), ou filant, incomptable.

Les *syncopes*, le *collapsus* sont généralement la cause immédiate de la mort dans les cas graves.

La *dyspnée* n'est pas rare.

CHAPITRE III

PRONOSTIC

DOSES TOXIQUES ET MORTELLES

La mort n'est pas exceptionnelle : 12 morts sur 78 cas relevés par Sidler HUGUENIN. Elle survient entre 6 et 20 heures (HUNT et GETTLER).

Il est surtout important de savoir pour quelle dose se produisent les accidents.

Or, si dans bien des cas la dose absorbée était très forte et telle qu'un médecin ne saurait la prescrire actuellement sans voir sa responsabilité entraînée, il en est d'autres, assez nombreux où les accidents se sont produits à la dose thérapeutique.

Doses trop fortes

Cas mortels.

*Adultes : 45 gr. d'extrait éthéré. Mort (BAYER).
42 gr. d'extrait éthéré. Mort (Ceylan Observer).
30 gr. d'extrait éthéré. Mort (EICH).*

*Enfants : 8 gr. à 3 ans. Mort (HOFMAN).
7 gr. 50 à 5 ans 1/2. Mort (FREYER).*

Cas suivis d'amaurose persistante.

*Adultes : 16 gr. 50. Cécité complète (GROSZ).
10 gr. Cécité définitive (NASIUS).*

Doses trop fortes suivies de guérison.

Adultes : 17 gr. 50. Vomissements, syncopes, collapsus, amaurose. Guérison (BAYER).

15 gr. Perte de connaissance et vertiges (FUSCHIS)

Enfants : 3 gr. 50 pour un enfant de 7 ans. Ictère (SPENCER COBBALD).

Doses thérapeutiques

Cas mortels.

4 gr. 50 d'extrait éthéré. Mort en 13 h. 30 (PALTAUF).

4 cc. 5 d'extrait éthéré. Mort (COGHILL).

Cas suivis de guérison.

Adultes : 8 gr. Vomissements, vertiges, ictère. Guérison (BOUTEILLER).

8 gr. Vomissements, ictère, amblyopie. Guérison (BOUTEILLER).

8 gr. Ictère (ACHARD et SAINT-GIRONDE).

8 gr. Ictère (ETIENNE et PERRIN).

7 gr. 50. Vomissements, convulsions, albumurie, amaurose. Amélioration (SCHLIER).

6 gr. Ictère (ETIENNE et PERRIN).

4 gr. Vomissements, syncopes. Guérison (FREYER).

CHAPITRE IV

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Nous ne nous occuperons pas ici des nombreuses recherches expérimentales qui ont trait à l'action de la fougère mâle sur les différents helminthes, mais uniquement de celles qui ont porté sur l'action de ce médicament sur les vertébrés. Ils confirment dans l'ensemble ce que nous a appris la clinique.

La fougère mâle paraît dans l'ensemble beaucoup plus toxique pour les animaux inférieurs que pour l'homme.

PREVOST et BUIET ont montré sur divers animaux (chat, lapin, cobaye, rat et pigeon) que l'ingestion stomacale produit des troubles gastro-intestinaux et nerveux (paralysies et rigidité musculaire). Par voie parentérale on observe la mort par dyspnée progressive avec arrêt du cœur malgré la respiration artificielle.

POULSSON a montré d'autre part que l'acide filicique détermine à forte dose chez le lapin des phénomènes d'irritations, de l'estomac et de l'intestin, puis, au bout d'une douzaine d'heures, la faiblesse musculaire se montre dans les extrémités postérieures et se généralise ensuite à la façon d'une paralysie ascendante. Les réflexes sont exagérés et l'on voit apparaître des convulsions. La respiration et le cœur se paralysent.

Lorsque l'animal résiste, il apparaît de la néphrite (ZUNZ).

Les lésions oculaires ont été très étudiées, 200 milligrammes d'acide filicique par jour développent chez le chien de l'amaurose qui peut passer à la cécité complète. KATAYAMA et OKAMOTO, VAN AUBEL ont reproduit l'amaurose.

Signalons que, d'autre part, l'extrait de fougère insensibilise la cornée à la façon de la cocaïne et qu'elle provoque une irritation passagère de la conjonctive.

Ce sont surtout NUEL, MASIUS et MAHAİM, ainsi que BIZCH-HIRSCHFELD, qui ont étudié expérimentalement les lésions oculaires qu'ils ont décrites au point de vue anatomo-pathologique. Leurs constatations trouveront mieux leur place dans le chapitre suivant.

Signalons pour terminer, quoique nous ne nous occupions que des intoxications aiguës que VAN AUBEL aurait réussi à provoquer chez le chien, une *cirrhose hépatique* :

CHAPITRE V

ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomo-pathologiques produites par la fougère-mâle nous sont connues non seulement par les autopsies qui ont été pratiquées mais aussi par les constatations faites au cours des recherches expérimentales chez les animaux. Ces dernières sont d'ailleurs les seules qui nous renseignent sur les lésions oculaires.

Les renseignements fournis par l'autopsie sont banaux et ne permettent pas à eux seuls de poser un diagnostic, mais, la mort étant assez rapide après l'ingestion on peut trouver dans l'estomac un peu de liquide dont l'odeur rappelle celle de l'extract éthéré de fougère mâle. Dans l'intestin grêle et le gros intestin, la présence de ce liquide n'a jamais été remarquée (BOUTEILLER).

Le péritoine et l'épiploon sont congestionnés ainsi que la muqueuse stomacale et que la muqueuse intestinale. La muqueuse stomacale peut même être ecchymotique par endroits.

Par ailleurs on peut constater du subictère.

Les lésions oculaires ont été étudiées expérimentalement :

MASIUS et MAHAIM ont trouvé le maximum des altérations dans le nerf optique du voisinage du canal optique, sous forme d'une augmentation énorme du nombre des capillaires avec épaissement de leurs

parois. Cette congestion des vaisseaux, déjà visible trois heures après le début de la cécité, était surtout évidente à une époque plus tardive, par exemple chez un chien aveugle depuis deux mois et demi; à ce moment-là on constatait en outre une sorte de fonte des parties centrales du nerf avec disparition des fibres nerveuses, mais ces altérations diminuaient d'intensité dans les régions plus voisines du globe de l'œil.

Les cellules de la rétine montraient de bonne heure des signes de chromatolyse; toutefois leur destruction était moins rapide que celles des fibres optiques. MASIVUS et MAHAIM conclurent de ces faits que les altérations déterminées par l'extrait éthéré de fougère mâle débutent non dans la rétine mais dans le nerf, et qu'elles sont avant tout de nature vasculaire; ils s'expliquaient l'intensité des altérations au niveau du canal optique par l'obstacle que cet anneau rigide oppose au gonflement du nerf par suite de la prolifération des vaisseaux et de l'épaississement des septa conjonctifs, cette compression devant avoir pour effet la destruction rapide des fibres optiques.

NUEL a constaté lui aussi l'énorme gonflement du nerf (au double de son volume) et son étranglement au niveau du canal osseux, mais il met cette augmentation de volume sur le compte d'un œdème consécutif à la dégénérescence des fibres nerveuses. A son avis, ces fibres sont directement atteintes par le poison filicique, et le processus constitue une névrite parenchymateuse suraiguë qui, débutant contre l'œil, se propage jusqu'au chiasma et aux bandelettes avec une rapidité sans exemple dans les autres névrites. L'œdème, gagnant aussi l'extrémité intra-oculaire du nerf, y produit tous les signes de la « papille étranglée » sans toutefois que les gaines optiques soient le siège d'aucun épanchement. Après une dizaine de jours, le gonflement fait place à l'amincis-

sement atrophique, car les fibres nerveuses sont détruites, le cylindraxe comme la gaine de myéline; la trame conjonctive, isolée, reste à vide, et la névroglie après avoir passé par différentes phases de proliférations et de ramollissement, finit par subir une hypertrophie que NUEL tient pour secondaire à la destruction des éléments nerveux, mais qui n'en a pas moins une certaine ressemblance avec une névrite interstitielle. La sclérose interstitielle est donc, d'après NUEL, la terminaison de tout le processus, tandis que MASIUS et MAHAIM y voient l'un des premiers effets du poison.

Notons pourtant que BIRCH-HIRSCHFELD admet que l'altération primitive se produit au niveau des cellules de la rétine.

CHAPITRE VI

IDENTIFICATIONS

La plupart des traités français de toxicologie sont muets sur la recherche de la fougère mâle.

HUNT et GETTLER donnent les renseignements suivants :

Le principe toxique est extrait par l'éther, il contient une huile éthérée et de l'acide filicique. Après saponification ce dernier contient de l'acide butyrique et de la phloroglucine. L'identification de la fougère mâle repose sur la mise en évidence dans l'extrait éthéré de l'acide butyrique et de la phloroglucine. Cette dernière teint en rouge un copeau de pin imbibé d'acide chlorhydrique.

Ecorce de Grenadier et Pelletière

CHAPITRE PREMIER

PLANTE — PRINCIPES ACTIFS MODE D'ADMINISTRATION

Plante

Le grenadier, *Punica granatum* L. est un arbuste de la famille des punicacées, qui croît dans les parties chaudes de l'Europe, mais qui est surtout abondant dans le Nord de l'Afrique, en Mésopotamie, en Palestine et en Perse.

Il présente des rameaux opposés, des feuilles fasciculées. Les *fleurs* sont grandes, d'un rouge vif, presque sessiles, à calice coriace, à étamines nombreuses, à ovaire infère, formé de plusieurs carpelles disposés sur deux rangs superposés et séparés par une cloison transversale. Le *fruit*, globuleux et coriace, est surmonté par les divisions du calice et contient des graines nombreuses, dont chacune est enveloppée d'une pulpe transparente. Le tégument pulpeux de la graine est comestible.

On utilise parfois en médecine les fleurs ou l'écorce

du fruit, mais plus généralement l'écorce de la tige et surtout de la racine du grenadier.

L'écorce de racine se présente en fragments très irréguliers, les uns complètement enroulés en tuyaux ou incurvés en forme de gouttière, les autres simplement cintrés ou même plats ; leur épaisseur moyenne ne dépasse guère 1 millimètre ; leurs bords sont généralement taillés en biseau. La surface extérieure est d'une teinte gris jaunâtre ; la surface interne est plus pâle et plus jaune, lisse ou marquée de stries plus ou moins fines.

L'odeur de l'écorce est peu prononcée mais plutôt désagréable.

La saveur est astringente et faiblement amère.

Principes actifs

On emploie donc l'écorce *fraîche* de la racine. Elle contient du tanin, de l'acide gallique, de la cire, de la résine, de la mannite, de la matière grasse et une substance, la *punicine* qu'on croyait autrefois chimiquement définie, mais qui est en réalité un mélange de quatre alcaloïdes isolés par TANRET et qui sont :

1° *La pelletierine* (ainsi nommée en l'honneur du chimiste PELLETIER), $C^{16} H^{15} AzO^2$, constituée par un liquide oléagineux, incolore, volatil, un peu soluble dans l'eau, mais plus facilement soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme. Elle a une odeur aromatique légèrement vireuse et forme un précipité avec le tanin.

2° *L'isopelletierine*, isomère de la précédente, possède une grande partie de ses propriétés ; elle est sans action sur la lumière polarisée.

3° *La pseudopelletierine*, $C^{18} H^{15} AzO^2 + 4 H^2O$, solide, cristallisable, fusible à 46° .

4° *La méthypelletierine*, $C^{18}H^{17}AzO^2$, dextrogyre.

Les deux premiers de ces alcaloïdes sont seuls actifs contre le ténia. Ils offrent cette particularité que le bicarbonate de soude ne les déplace pas de leurs combinaisons avec les acides, tandis qu'il déplace facilement les deux autres. Un kilogramme d'écorce donne 4 grammes de sulfate de pelletierine.

Mode d'administration

INDICATIONS. — L'écorce de grenadier est un tœnifuge réputé.

MODE D'ADMINISTRATION. — Le *decocté de grenadier* se prépare en faisant macérer pendant 6 heures 250 parties d'écorce dans environ 1.500 parties d'eau, puis en faisant bouillir pendant une demi-heure de façon à obtenir 1.000 parties de décocté.

La dose pour un adulte est de 60 gr. d'écorce. On purge à l'huile de ricin.

L'apozème d'écorce de racine de grenadier se prépare au moyen de 60 grammes de poudre d'écorce de grenadier et de 750 grammes d'eau distillée ; on fait macérer pendant 6 heures, puis on chauffe au bain marie jusqu'à réduction aux deux tiers, on passe et on filtre.

L'extract fluide se prescrit en potion à la dose de 10 à 25 grammes.

Le sulfate de pelletierine est en réalité un mélange de sulfate de pelletierine et de sulfate d'isopelletierine. Pour éviter l'irritabilité du tube digestif et la trop facile absorption de la pelletierine on le prescrit généralement en solution tanique.

D'après le Codex la dose maxima est de 0 gr. 40.

CHAPITRE II

SYMPTOMES — PRONOSTIC

Symptômes digestifs

Aux doses habituelles, l'écorce de racine de grenadier détermine des nausées, quelquefois des vomissements, des coliques et de la diarrhée.

En cas d'intoxication véritable, on se trouve en présence de vomissements continus, pouvant même s'accompagner d'hématémèse, et de diarrhée importante.

L'ictère, à notre connaissance, n'a jamais été signalé.

Symptômes nerveux

A dose modérée, la céphalalgie et les vertiges sont fréquents. Lorsque les troubles sont un peu plus prononcés, le sujet se plaint en outre de frissons, de crampes, de sensation d'engourdissement des membres (dont cependant les réflexes tendineux sont exagérés), la somnolence apparaît, qui peut être annonciatrice du coma.

Les *phénomènes oculaires* sont importants comme dans l'intoxication par la fougère mâle. L'amblyopie est peut-être plus transitoire (36 heures). Mais il n'en est pas toujours ainsi.

Sidler HUGUENIN a publié une observation relative à un jeune homme de vingt ans qui, après avoir bu une macération de 125 grammes d'écorce de grenadier, fut pris de violents maux de tête avec malaise général et frissons. Trois jours plus tard il s'apercevait à son réveil qu'il était complètement aveugle; la vision centrale se rétablit graduellement, à gauche jusqu'à la normale, à droite jusqu'à $1/20$, mais les deux champs visuels restèrent rétrécis à 40° pour le blanc et les papilles conservèrent une pâleur atrophique presque aussi prononcée à l'œil gauche qu'à l'œil droit avec rétrécissement des artères et opacification partielle de leur paroi.

Dans ce cas l'écorce de grenadier était seule en cause mais soulignons qu'il existe dans la littérature deux observations (de BAYER et de GROSZ) où la cécité fit suite à l'ingestion d'un mélange composé de fougère mâle et d'écorce de grenadier.

Autres Symptômes

D'après MANQUAT, de fortes doses peuvent provoquer chez l'homme de la tachycardie, mais on observe plus souvent un ralentissement cardiaque.

La respiration, après une phase polypnéique, devient ensuite rare, pénible.

La mort se produit par collapsus.

Pronostic - Doses toxiques

L'écart entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques nous paraît moins grand pour l'écorce de grenadier et la pelletierine que pour l'extrait éthéré

de fougère mâle. La pelletierine est d'ailleurs proscrite pour les jeunes enfants. Nous avons dit que les nausées, les vertiges, les maux de tête étaient fréquents après l'absorption de doses usuelles. DUJARDIN-BEAUMETZ cite même la diminution passagère de la vision pour la dose de 0 gr. 40 de pelletierine, ce qui est la dose maxima permise par le Codex.

Enfin CROLAS a publié l'observation d'un homme de 34 ans, épileptique, qui succomba dans le coma quelques heures après avoir ingéré 0 gr. 50 de sulfate de pelletierine.

LEWIN déclare, sans donner de précisions, qu'il connaît *trois cas mortels*.

CHAPITRE III

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Chez la grenouille, l'injection de doses toxiques de pelletierine produisent une première période d'excitation, avec exagération des réflexes, convulsions et contractures, suivie d'une période de dépression avec résolution musculaire.

ZUNZ dit qu'il y a alors paralysie des extrémités nerveuses motrices à la façon du curare (mais il s'appuie semble-t-il sur les expériences déjà anciennes de DUJARDIN-BEAUMETZ), et que la pelletierine a une action analogue à celle de la vératrine sur les muscles striés. En tous cas la sensibilité est conservée.

Chez le lapin, de faibles doses produisent de la paresse musculaire; 0 gr. 15 à 0 gr. 20 déterminent une paralysie progressive d'arrière en avant; les mouvements volontaires disparaissent plus tôt que les réflexes. La mort est précédée de quelques convulsions.

Semen contra et Santonine

CHAPITRE PREMIER

PLANTE — PRINCIPES ACTIFS MODE D'ADMINISTRATION

Plante

L'Artemisia Cina Berg. ou *Artemisia panciflora* Ledeb, est une herbe vivace, tomenteuse, aromatique, faisant partie des composées tubuliflores radiées.

Les feuilles sont à segments linéaires verts ou grisâtres, capitules 3-5 flores. Cette petite herbe pousse dans la Russie Méridionale et le Turkestan, elle fourni le *semen-contra d'Alep* ou de *Russie*, qu'il ne faut pas confondre avec le *semen-contra de Barbarie* ou du *Maroc* provenant d'*Artemisia herba alba* Asso. qui, d'après BATTANDIER, serait dépourvu de santonine.

Ce sont les capitules non épanouis que l'on emploie. Ils furent longtemps pris pour des graines, d'où l'ancien nom de la drogue : *Semen-contra Vermes*. Elle se présente sous forme d'une poudre gris-verdâtre, rougeâtre lorsqu'elle est ancienne, à odeur

aromatique, à saveur fraîche, amère et désagréable, dans laquelle on retrouve souvent des débris d'autres parties de la plante.

Principes actifs

Le semen-contra renferme 2 à 3 pour 100 d'huile essentielle contenant du *cinéol* et 1,5 à 2 pour 100 de *santonine* $C^{15} H^{18} O^3$, lactone de l'*acide santonique*, $C^{15} H^{20} O^4$.

La *santonine* se présente sous la forme de petits cristaux incolores, inodores, à saveur amère, presque insolubles dans l'eau froide, solubles dans 44 parties d'alcool en donnant des solutions neutres au tournesol, solubles dans 4 parties de chloroforme. La santonine se colore peu à peu en jaune quand elle est exposée à la lumière.

L'*huile essentielle* facilite l'action antihelminthique de la santonine en favorisant la pénétration dans les ascaris et les oxyures et en contribuant ainsi à diminuer l'absorption de la santonine par l'organisme. Pour ces motifs, beaucoup de cliniciens estiment qu'il faut préférer le semen-contra à la santonine. « On a même prétendu, dit ZUNZ, qu'il existait du semen-contra sans santonine qui serait vermifuge et que l'action antihelminthique serait due surtout à l'huile essentielle, mais ceci paraît inexact. »

Administration

INDICATIONS. — Tandis que la fougère mâle et l'écorce de grenadier étaient des tœnifuges, le semen-contra est un *vermifuge* que l'on emploiera contre les ascaris et contre les oxyures.

MODE D'ADMINISTRATION. — *Poudre de semen-contra*: chez l'adulte on en prescrit habituellement de 4 à 8 grammes. Cependant ZUNZ indique une dose beaucoup plus élevée : 10 à 20 grammes. Chez l'enfant par contre, MANQUAT ne la prescrit qu'au-dessus de 2 ans. Bien des formulaires ne font pas cette réserve, que l'on ne trouve pas non plus indiquée dans « La Thérapeutique du nourrisson » de NOBÉCOURT et MAILLET. Ces derniers auteurs prescrivent la poudre de semen-contra à la dose moyenne de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 par année d'âge.

La poudre est mêlée à du miel, de la confiture, ou délayée dans du lait, du sirop.

En réalité ce qu'il faut, ce n'est pas donner une dose unique élevée, mais répéter une dose moyenne pendant 2 à 3 jours.

Semen-contra en infusion. — L'infusion de poudre de semen-contra est donnée par la bouche. Les lavements avec une infusion sont également classiques contre les oxyures.

Santonine. — Chez l'enfant un centrigramme par année d'âge, indiquent NOBÉCOURT et MAILLET, qui ajoutent qu'elle peut déterminer des accidents toxiques. En réalité il est préférable de ne pas la prescrire chez les jeunes enfants. Chez l'adulte: 0 gr. 10 à 0 gr. 15.

Les *tablettes du Codex* contiennent un centrigramme par tablette.

Choix d'un purgatif

Suivant VON SCHRÖDER, l'*ascaris lombricoïde* ne serait qu'étourdi par la santonine, aussi un purgatif est-il nécessaire pour l'expulser.

ZUNZ indique que certains auteurs pensent qu'il vaut mieux ne pas associer la santonine à des corps gras et qu'ils préfèrent un purgatif salin ou du calomel.

Mais la plupart admettent avec KÜCHENMEISTER que la santonine est soluble dans le suc gastrique, ils la prescrivent donc dans de l'huile (huile d'olive par exemple) pour éviter l'action du suc gastrique. La santonine traverserait ainsi l'estomac et la dose entière atteindrait les parasites.

CHAPITRE II

SYMPTOMES

Les symptômes d'intoxication peuvent commencer à se manifester quelques minutes après l'ingestion (KILNER).

Symptômes digestifs

Les vomissements, la sécheresse de la bouche, la diarrhée accompagnée de coliques douloureuses, ont été décrits par GUBLER et nombre d'auteurs.

L'ictère est signalé dans LEWIN. La simple coloration jaune des urines qui n'est pas rare ne doit pas, comme nous le verrons, être attribuée à des pigments biliaires.

Dans l'ensemble l'action sur le tube digestif du semen-contra est moins marquée que celle de la fougère mâle.

Symptômes nerveux

Les faibles doses de santonine provoquent une sensation de lourdeur de tête, de la céphalalgie frontale (ROSE), des vertiges. Le sujet se plaint de lassitude; il tremble. La démarche peut être titubante. Les doses fortes provoquent des convulsions épileptiformes.

mes. L'attaque consiste en tressaillements des muscles de la face et de la tête auxquels succèdent des convulsions typiques, toniques avec opisthotonos et plus tard des convulsions cloniques. Après l'attaque, il y a une période de repos, entrecoupée de quelques contractions musculaires en apparence isolées.

Le coma peut s'observer.

Symptômes sensoriels

Ce sont les plus importants, car les plus caractéristiques de l'intoxication par la santonine ou le semen-contra.

PHÉNOMÈNES OCULAIRES. — On observe souvent de la dilatation pupillaire, mais le phénomène le plus intéressant est la *xanthopsie* : une dose un peu forte (0 gr. 30 à 0 gr. 40 de santonine chez l'adulte) provoque des troubles singuliers de la vision, qui ne durent pas en général au delà de quelques heures. Les objets semblent tout d'abord prendre une teinte bleuâtre (E. ROSE) puis ceux qui sont fortement éclairés ou blancs paraissent colorés en *jaune*; les rouges sont vus *orangés* et les bleus, verts (WITKE); c'est la coloration jaune qui frappe le plus.

A un degré plus élevé, tous les tons se rapprochant du bleu tendent à disparaître, et bientôt le malade est incapable de distinguer aucune couleur (ROSE). A un degré plus élevé encore, il survient des *hallucinations* de la vue, surtout dans l'obscurité.

Au point de vue *pathogénique* la xanthopsie a donné lieu à deux interprétations dont aucune n'est suffisamment démontrée :

Pour NAPOLI, pour MIAHLE, la xanthopsie résulterait de ce que les milieux de l'œil seraient teints en jaune par la santonine oxydée; le jaune se superpo-

serait à toutes les couleurs. En réalité la matière colorante jaune que l'on retrouve dans les urines, n'existe pas dans le sang circulant, elle paraît prendre naissance dans les reins.

Aussi la théorie de ROSE qui veut que la xanthopsie soit considérée comme la conséquence d'une cécité partielle pour le violet, cécité occasionnée par la paralysie des fibres sensibles à cette couleur, est-elle peut-être plus admissible.

La xanthopsie dure rarement plus de 24 ou 48 heures.

On a également signalé la *déviatio*n *conjugée des yeux*, l'*amblyopie* et l'*amaurose* (ayant pu durer 8 jours).

Le goût, l'odorat, l'ouïe pourraient également être perversis.

Symptômes urinaux

La quantité d'urine est légèrement augmentée par une dose thérapeutique (MANQUAT). Les urines lorsqu'elles sont acides sont colorées en jaune; elles sont d'un rouge amarante lorsqu'elles sont alcalines. La douleur de l'urèthre à la miction, l'albuminurie, l'hématurie ou l'hémoglobinurie ont été signalées (DEME).

Autres Symptômes

Les *troubles cutanés* ne sont pas exceptionnels, consistant en éruptions diverses : urticaire (STEWART, ABRAM), éruption morbiliforme (THEDERWOOD) ou bulleuse; tuméfaction œdémateuse de la face (SIEVEKING).

La *température* est variable; le *cœur* paraît peu atteint; la *respiration* par contre est lente, peu intense et c'est par défaillance respiratoire que la mort survient.

CHAPITRE III

PRONOSTIC DOSES TOXIQUES ET MORTELLES

Santonine

La dose toxique de santonine est bien variable. Le jeûne favoriserait l'absorption (MANQUAT), mais pour LEWIN, le principal danger serait que la santonine s'éliminant lentement peut exercer des effets cumulatifs.

Presque tous les cas d'intoxication se sont produits chez des *enfants*:

Des enfants de 5 à 6 ans (cas de GRIMM, de KILNER, d'EDWORTHY) sont morts *de vingt-cinq minutes à quinze heures* après avoir pris 6 graines, c'est-à-dire 0,39 de santonine.

HUNT et GETTLER écrivent que 0 gr. 13 à 0 gr. 19 est une dose dangereuse et parfois mortelle pour bien des enfants de 4 à 7 ans, quoique la guérison ait pu s'observer avec des quantités plus élevées (0 gr. 26).

Soulignons que ces doses sont en effet beaucoup trop fortes : nous avons indiqué comme posologie 1 cg. par année d'âge, mais retenons que la marge de tolérance à la santonine n'est pas très grande puisqu'une dose deux ou trois fois supérieure à la dose thérapeutique peut être mortelle.

Des adultes ont guéri après avoir été intoxiqués par 0 gr. 50 ou 1 gr. de santonine.

Semen contra

Presque toutes les observations d'intoxication ont trait à l'absorption de santonine.

Seul LINSTON a observé la mort en 48 heures d'un enfant de 10 ans, après absorption de moins de 10 gr. de fleurs de *Cina*.

CHAPITRE IV

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Des recherches expérimentales concernant l'action de la santonine ont été poursuivies par BINZ et d'autres auteurs. Elles sont bien résumées par ZUNZ dans son important article sur les antihelminthiques :

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL. — *Chez la grenouille*, il y a d'abord paralysie; l'animal ne parvient plus à se retourner lorsqu'on le place sur le dos. Puis surviennent des convulsions avec extension extrême des membres postérieurs, tout à fait analogues à celles provoquées par la strychnine et ne se produisant, comme celles-ci, que sous l'influence d'excitations extérieures. L'origine des convulsions est la moelle allongée, car elles se montrent encore après extirpation de tout le cerveau jusqu'aux tubercules quadrijumeaux et cessent dès qu'on sectionne le névraxe à l'union de la moelle épinière et de la moelle allongée. Chez la grenouille, la santonine amène les convulsions à doses 50 fois moindres que l'acide santonique.

Chez les animaux à sang chaud : lapin, chat, chien, on observe d'abord des secousses musculaires au museau, aux paupières, aux oreilles. Ces secousses s'étendent peu à peu jusqu'aux membres postérieurs et à la queue. On peut ensuite provoquer par voie réflexe des convulsions toniques puis cloniques avec opisthotonos. Elles surviennent plus vite chez le la-

pin après l'injection de santominate sodique que de santonine, tandis que chez la souris, la santonine a à peu près le même pouvoir convulsivant que l'acide santonique.

Le chien reste couché sur le côté entre les convulsions. Celles-ci peuvent se poursuivre pendant plusieurs heures sous l'influence de doses toxiques de santonine et d'acide santonique.

Chez les mammifères, l'origine des convulsions est surtout l'écorce cérébrale. Elles ne se produisent plus après enlèvement de l'écorche cérébrale jusqu'aux couches optiques. Chez le lapin on ne voit plus alors que des secousses irrégulières toniques et cloniques, survenant tardivement. Si l'on enlève l'écorce cérébrale d'un seul côté, on n'observe de ce côté que de faibles secousses atypiques et les accès convulsifs se limitent au côté opposé. On a démontré, dit ZUNZ, que la santonine accroît l'excitabilité électrique de l'écorce cérébrale chez le lapin. Mais même après section entre le mésocéphale et la moelle allongée les secousses irrégulières cloniques et toniques persistent. La santonine excite donc aussi dans une certaine mesure la moelle allongée et la moelle épinière.

ACTION SUR LA RESPIRATION. — La santonine et l'acide santonique font diminuer l'amplitude et la fréquence respiratoires. Chez la grenouille, l'arrêt respiratoire survient avant les premières convulsions intenses.

Chez le lapin, le nombre des mouvements est déjà réduit au tiers lors des premières secousses de la tête.

Chez les mammifères, la mort survient par défaillance respiratoire.

ACTION SUR LE CŒUR. — Chez la grenouille, le cœur se ralentit dans le stade ultime de l'intoxication.

Chez le lapin et le chien, on constate parfois de l'arythmie, le ralentissement de la fréquence cardiaque et une légère hausse de la pression artérielle lors des convulsions et des troubles respiratoires qu'elles entraînent. Dès que la respiration redevient régulière, tout rentre dans l'ordre. Il s'agit donc des phénomènes du début de l'asphyxie et non de l'action propre de la santonine.

CHAPITRE V

ANATOMIE PATHOLOGIQUE IDENTIFICATION

Anatomie pathologique

Les lésions trouvées à l'autopsie n'ont rien de caractéristique et consistent en une congestion banale des méninges et du cerveau.

Recherche dans l'urine

NEUMANN a montré que la santonine est en partie décomposée dans l'organisme : dans l'urine passe soit du santoninate sodique soit de l'oxysantonine. La santonine s'élimine d'ailleurs aussi par la partie inférieure de l'intestin grêle. Celle-ci renferme en effet de la santonine, chez le lapin, même si on a lié le pylore ou administré le médicament par voie sous-cutanée. La santonine a d'ailleurs subi une modification. En effet la santonine ne donne de coloration rouge qu'avec une solution *alcoolique* de K.O.H., tandis que la substance trouvée dans la partie inférieure de l'intestin grêle se colore en rouge par une solution *aqueuse* de K.O.H.

Quoi qu'il en soit, l'urine a une coloration jaune intense qui devient rouge cerise par l'adjonction d'une

solution de potasse. Cette matière colorante ne passe pas dans l'éther, contrairement à ce qui est le cas pour la matière analogue produite par l'acide chrysophanique dans l'organisme. La rhubarbe donne aussi une teinte rouge à l'urine lorsqu'on alcalinise cette dernière. Mais si l'urine ainsi colorée en rouge est mise à digérer avec de la poudre de zinc, la coloration disparaît s'il s'agissait de santonine, tandis qu'elle demeure rouge s'il s'agissait de rhubarbe.

L'alcool amylique agité avec l'urine alcaline se colore en rose.

Le chloroforme enlève la santonine à l'urine et donne par évaporation un résidu qui se colore en rose par une goutte de potasse.

Recherche dans le cadavre

Après la mort on recherchera le toxique dans le contenu du tube digestif en chauffant ces matières avec un lait de chaux, exprimant et acidulant la liqueur par l'acide chlorhydrique qui décompose la combinaison soluble de santonine et de chaux.

Celle-ci, épuisée d'abord par la benzine, sera agitée avec du chloroforme qui en enlèvera la santonine et l'abandonnera par évaporation.

On pourra caractériser la santonine à ce que, après insolation, elle se dissout dans les alcalis caustiques en donnant une liqueur rouge peu stable.

Si on évapore une solution de chlorure de zinc additionnée d'un peu de santonine, le résidu est bleu violacé.

La santonine se dissout à chaud dans l'acide sulfurique dilué au tiers, en donnant une liqueur jaune qui vire au violet quand on y ajoute une goutte très diluée de perchlorure de fer et que l'on chauffe à nouveau.

Chenopodium

CHAPITRE PREMIER

PLANTE — PRINCIPES ACTIFS MODE D'ADMINISTRATION

Plante

Chenopodium antihelminthicum L.: est une herbe à souche vivace, dont les feuilles sont dentées en scie, les inflorescences non feuillées et qui est originaire de Pensylvanie, mais acclimatée dans l'Europe Méridionale.

Elle fait partie du genre chenopodium ou *anserines* à fleurs hermaphrodites, dont les lobes du périanthe sont un peu soudés à la base, persistant sans modification autour du fruit.

Principe actif

L'essence de chenopode, ou essence d'anserine vermifuge, ou huile de chenopodium (*chenopodii essentia*, *aetheroleum chenopodii*) s'obtient par distillation dans la vapeur d'eau de l'herbe fleurie et fructifère.

Cette essence, seule employée en thérapeutique, se présente sous la forme d'un liquide incolore ou légèrement jaunâtre. Elle a une odeur pénétrante, désagréable et camphrée. Sa saveur est légèrement amère et brûlante.

Le principe actif de l'essence de chenopode paraît être l'*ascaridol* ou *camphre de chenopode*, $C^{10} H^{16} O^2$. NELSON a proposé d'employer l'ascaridol de préférence à l'essence entière.

L'ascaridol serait un peroxyde organique assez instable (NELSON, DE ALMEIDA).

Mode d'administration

INDICATION. — L'essence de chenopodium est employée contre l'ankylostome duodéal et le *Necator Americanus*. On peut également l'employer contre les ascaris, les trychocéphales, l'*Hymenolepis nana*. Elle n'est pas à recommander semble-t-il contre les autres ténias.

L'emploi de l'essence de chenopodium est de provenance américaine. On commence à l'utiliser en France depuis quelques années.

MODE D'ADMINISTRATION. — La *dose* en une fois est de VIII à XII gouttes au-dessus de 50 ans, au-dessous de 50 ans : XV gouttes; chez l'enfant : II gouttes de 1 à 2 ans, III à V gouttes de 3 à 5 ans, VI à VIII gouttes de 6 à 10 ans, VIII à XII gouttes de 11 à 16 ans. On fait aussi prendre *trois doses* séparées par des intervalles de une à deux heures, en cessant la cure si le malade accuse, après la première ou la deuxième prise, des bourdonnements d'oreille.

On ne renouvelle pas l'administration le lendemain.

PRÉCAUTIONS. CHOIX D'UN PURGATIF. — Le nombre élevé d'intoxication a fait préciser certains points :

Tout d'abord la toxicité est accrue chez les personnes en état d'hyponutrition. Au contraire l'ingestion pendant plusieurs jours d'un régime riche en glucides accroît la résistance de l'organisme aux effets toxiques de cette drogue. L'administration du médicament dans l'huile de ricin, après ingestion préalable de cette huile, semble aussi protéger l'organisme.

Aussi tandis que certains auteurs indiquent simplement de prendre un purgatif salin 2 heures après la dernière dose, ZUNZ précise de la façon suivante : « On prend 2 à 4 heures après la fin de l'administration de l'essence soit un purgatif salin, soit de l'huile de ricin chloroformée (3 grammes de chloroforme par cuillerée d'huile de ricin; le chloroforme faciliterait l'ingestion de l'huile de ricin et exercerait, en outre, une action nocive sur les vers).

En tous cas *on doit éviter l'essence de chenopode chez les sujets affaiblis et chez les femmes enceintes.*

CHAPITRE II

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION

Symptômes digestifs

Ils sont ici souvent peu importants, quoique l'on ait noté des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales dans certains cas, et même de l'ictère (Observations de BROWN et de MILLSPAUGH).

Symptômes nerveux

Ce sont eux qui, avec les phénomènes auriculaires, dominant le tableau clinique.

Même après absorption d'une dose faible il est fréquent que les sujets qui emploient l'essence de chenopode ressentent quelques fourmillements, parfois quelques crampes des extrémités.

Dans les cas d'intoxication proprement dite, les symptômes débutent par une céphalée frontale pénible, à laquelle se joignent bientôt du tremblement ainsi que des troubles de l'équilibre: le sujet ressent des vertiges, sa démarche est chancelante, il titube, tombe, ne peut se relever qu'avec difficulté. Cette difficulté de la marche est si prononcée que HUNT et GETTLER emploient le terme d'*ataxie*.

Le *coma* qui s'accompagne de respiration stertoreuse, de dilatation pupillaire, est entrecoupé de

convulsions (PARAMORE, RYHINER, etc.) qui peuvent d'ailleurs être unilatérales (cas de BROWN, cas de BOND et cas publié en 1851 dans le *Journal de Boston*) au moins par intervalle. Il peut s'agir aussi de *fibrillations* (BRÜNING). Le coma ne survient pas toujours d'emblée : il est souvent précédé de somnolence.

Ajoutons qu'en 1878, BROWN a publié un cas mortel où il parle d'*aphasie*.

Symptômes sensoriels

Ici comme dans les intoxications par les autres antihelminthiques, que nous avons vus précédemment, ce sont les symptômes sensoriels qui sont les plus intéressants. Mais tandis qu'avec la fougère mâle, la pelletierine, la santoline, les phénomènes étaient avant tout visuels, ici, avec l'essence de chenopode, ils sont avant tout auditifs.

LES PHÉNOMÈNES VISUELS existent cependant, pouvant consister en hallucinations ou en baisse de la vision. Néanmoins, ils sont peu fréquents et passagers.

LES PHÉNOMÈNES AUDITIFS au contraire sont fréquents. Nous n'insisterons pas sur les *bourdonnements d'oreille*, qui peuvent persister plusieurs jours, marqués surtout la nuit et pouvant gêner le sommeil, ni sur les *vertiges* qui traduisent peut-être une atteinte labyrinthique, mais sur la séméiologie desquels les observations que nous avons pu consulter sont bien peu précises. Notons toutefois que le nystagmus est signalé par RYHINER.

Ce qui frappe en réalité, c'est la *surdité* (Observations de BROWN, de POLE, de NORTH, d'OPPIKOFER,

etc.). Cette dernière peut être très intense, le sujet ne percevant la voix que lorsqu'on lui parle dans l'oreille. Elle peut être passagère mais aussi se prolonger longtemps (deux ans dans un cas cité par HUNT et GETTLER).

Autres symptômes

L'*anurie* a été observée par RYHINER chez un petit garçon de 2 ans. Elle s'accompagnait d'œdème de la face.

Le *pouls* est très variable. On peut trouver de la tachycardie (120: POLE; 180: BRÜNING) ou de la brachycardie (58: NORTH).

La *syncope respiratoire* paraît être le mécanisme habituel de la mort.

L'*avortement* pourrait être provoqué par l'essence de chénopode (VERVOORT). On n'emploiera donc pas ce produit chez les femmes enceintes.

CHAPITRE III

PRONOSTIC **DOSES TOXIQUES ET MORTELLES**

Pronostic

La *mort* est loin d'être exceptionnelle.

PRENSCHOFF qui a, sur la question, publié un article très documenté, en groupe 16 cas, publiés par PARAMORE, BROWN, GABLE, NORTH, BOND, RAMSEY, MILLS-PAULS, BRÜNING, OCKER, RYHINER, SELTERSOLINGER.

Chez les adultes, 9 intoxications donnèrent lieu à 5 cas mortels, soit 55 %.

Chez les enfants, 15 intoxications donnèrent 11 cas mortels, soit 73 %.

Les signes d'intoxication apparaissent généralement rapidement, mais ensuite le coma se prolonge. Si sans doute la mort peut se produire au bout de quelques heures, le plus généralement elle se produit dans un délai de *un à quatre jours*, donc plus tardivement que dans l'intoxication par la fougère mâle. Elle peut être plus tardive encore : 5 jours (PARAMORE, BROWN, MILLSPAULS), 8 jours (PARAMORE).

En cas de guérison, la convalescence est longue.

Doses toxiques

Les observations que nous avons relevées montrent que les doses ingérées étaient *trop fortes*.

D'une part, le nombre de gouttes *par dose* était élevé :

PARAMORE :

8 gouttes par dose pour un enfant de 6 ans ;

6 gouttes par dose pour un enfant de 3 ans ;

4 gouttes par dose pour un enfant de 1 an ;

RYLIMER :

8 gouttes par dose pour un enfant de 2 ans 1/2 ;

5 gouttes par dose pour un enfant de 2 ans.

Ce qui, étant donné que les *doses* étaient répétées deux et la plupart du temps trois fois dans la matinée, fait une quantité assez appréciable.

D'autre part, la médication était continuée pendant 2, 3 ou même 4 jours, augmentant ainsi les chances d'intoxication.

Remarquons en tous cas que pour chaque *dose* le nombre de gouttes, quoique très élevé par rapport à la posologie indiquée par nous au chapitre premier, ne l'était cependant pas dans des proportions très considérables, ce qui souligne une fois de plus le peu de marge qui existe avec les antihelminthiques entre la dose thérapeutique et la dose toxique.

Accumulation ou sensibilisation

Un point semble un peu particulier à l'intoxication par l'essence de chénopode.

Il n'est pas exceptionnel que les accidents n'éclatent que lors d'une seconde ou d'une troisième crise.

On a incriminé l'accumulation.

BIESIN donne une autre explication :

Les premières administrations du médicament sensibiliseraient l'intestin, en sorte que les doses ultérieures seraient absorbées plus vite et plus complètement, pouvant ainsi déterminer des accidents toxiques. Et cela d'autant plus que, la première cure

ayant été insuffisante, on est souvent tenté de donner lors des traitements ultérieurs des doses plus élevées.

Ces accidents sont difficiles à prévoir et à éviter, aussi BIESIN estime-t-il que le chenopodium ne présente pas les conditions de sécurité requises pour une utilisation très étendue.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions trouvées à l'autopsie ne sont pas plus caractéristiques ici qu'avec les autres antihelminthiques.

On trouve, d'une façon d'ailleurs inconstante, des hémorragies diffuses de presque tous les organes. L'intestin est irrité ; les méninges congestionnées.

ESSER et NIEMEYER ont trouvé une dégénérescence graisseuse du foie et des reins.

COMPARAISON DES DIVERSES INTOXICATIONS ENTRE ELLES

Si l'on voulait résumer en un mot la caractéristique de chacune des quatre intoxications que nous venons d'étudier, donner le symptôme qui permet le diagnostic, on pourrait dresser le tableau suivant :

Fougère mâle : *cécité* (durable) ;

Pelletiérine : *cécité* ;

Santonine : *xanthopsie* ;

Chenopodium : *surdité*.

On est frappé de la *prédominance sensorielle* de la symptomatologie.

Sans doute la cécité due à la fougère mâle, la xanthopsie due à la santonine et la surdité due au chenopodium sont de mécanismes extrêmement différents. Il n'en est pas moins curieux de voir que des médicaments d'usage similaire ont au point de vue toxique — par des processus différents — une symptomatologie nerveuse et sensorielle qui les unit.

Or, au point de vue *botanique*, ces drogues ont une origine très diverse :

La fougère mâle est un *cryptogame* ;

Le grenadier est un *caliciflore myrtale* ;

Le semen contra provient d'une *gamopétale* du genre *artemisia*, voisine de l'absinthe, de l'estragon et de la citronnelle ;

Le chenopodium est une *apétale polygonacée*.

Les progrès de la chimie et de la pharmacodynamie nous apprendront sans doute un jour ce qui rapproche ces drogues.

Les troubles digestifs paraissent plus intenses avec la fougère mâle qu'avec les autres antihelminthiques. L'ictère est également plus fréquent avec elle.

Tous quatre ont, indépendamment de l'action sensorielle, une action marquée sur le système nerveux central, se traduisant par la céphalée, les crampes, les vertiges, la titubation, la somnolence et le coma.

L'action sur le cœur et sur les reins est assez secondaire.

La mort peut survenir avec l'un quelconque des quatre antihelminthiques. En cas d'intoxication sérieuse le chenopodium paraît donner une mortalité plus élevée que la fougère mâle. Les cas de mort après pelletierine et santonine sont beaucoup plus rares. Le semên contra et l'écorce de grenadier paraissent peu à craindre.

La mort survient plus rapidement avec la fougère mâle qu'avec le chenopodium.

La plupart des cas d'intoxication sont dus à l'emploi de doses trop élevées, mais la marge est faible entre la dose thérapeutique et la dose toxique. Avec la fougère mâle même des cas d'intoxication — même deux cas mortels — sont survenus après emploi de doses thérapeutiques.

Une conclusion s'impose : aucun antihelminthique ne doit être prescrit sans examen clinique complet du sujet et sans s'être assuré (au besoin par un examen de laboratoire) qu'il est réellement atteint de vers intestinaux. Bien des mères donnent systématiquement à leurs jeunes enfants des antihelminthiques divers et répètent leur administration, mettant peut-être sur le compte des vers les troubles divers qui n'existent peut-être que du fait de l'antihelminthique ! Les pharmaciens ne devraient délivrer les antihelminthiques que sur prescription médicale.

CONCLUSIONS

I. — Les antihelminthiques possèdent des propriétés telles que leur dose toxique est proche de leur dose thérapeutique. Ils ne devraient être délivrés que sur prescription médicale.

II. — L'intoxication par ces produits se traduit par une symptomatologie digestive et surtout nerveuse dont la plus grande caractéristique est d'être sensorielle :

Cécité souvent durable avec la fougère mâle ;

Cécité passagère avec la pelletière ;

Xanthopsie avec la santoline ;

Surdité parfois prolongée avec le chenopodium.

III. — La mort n'est pas exceptionnelle avec le chenopodium et avec la fougère mâle. Elle est rare avec la santoline et la pelletière.

IV. — La mort, qui se produit par syncope respiratoire, est plus précoce avec la fougère mâle (entre 6 et 20 heures) qu'avec le chenopodium (entre 1 à 4 jours).

V. — Les cas d'intoxication suivis de guérison sont moins fréquents avec le chenopodium qu'avec la fougère mâle.

Vu :

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

BALTHAZAR.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

TRAITES GENERAUX

- DESOILLE (Henri). — Intoxication par les antihelminthiques (Poisons végétaux). In : *Encyclopédie médico-chirurgicale* (sous presse).
- HUNT et GETTLER. — Non Alkaloidal organic Poisons. In : *Peterson, Haines and Webster. Legal Medicine and Toxicologie*, t. II, 1926.
- LEWIN. — Toxicologie, 1903.
- MANQUAT. — Traité de thérapeutique, 1900.
- ZUNZ. — Eléments de Pharmacodynamie spéciale, 1932.

FOUGERE MALE

- ACHARD et SAINT-GIROND. — *Progrès Médical*, 9 nov. 1912, p. 555.
- AUBEL (Van). — *Bull. Acad. de Méd. de Belgique*, 1895, p. 654.
- BAYER. — *Prager Medicinische Wochenschrift*, 10 oct. 1888.
- BÉRANGER-FÉRAUD. — *Bull. génér. de Thérapeutique*, CX, 1886, p. 481.
- BIRCH HIRSCHFELD. — *Graefe's Archiv.*, 1900, p. 225.
- BOUTEILLIER. — *Thèse Bordeaux*, 1895.
- CRÉQUY. — *Répertoire de pharmacie*, 1873.
- DUFOUR (H.) et S. GONIN. — *Encyclopédie Française d'Ophthalmologie*, t. VII, 1908.
- EICH. — *Deut. Med. Woch.*, 1891. 17. 969.
- ETIENNE et PERRIN. — *Progrès Médical*, 10 févr. 1912, p. 70.

- FREYER. — *Therapeutische Monatschrifte*, 1888, 90.
FRITZ. — *Centralblatt für Aug.*, 1887, p. 278.
FUCHS. — *Wiener Med. Blatter*, 1884, p. 1574.
GRAWITZ. — *Berliner Klinische Wochenschrift*, 24 déc. 1894.
GROSZ (Von). — *Central. für Aug.*, XIX, p. 41, 1895.
HOFMAN. — *Wiener Klin. Wochenschrift*, 1890, n° 26, 493.
INOUE. — *Soc. Opht. de Heidelberg*, XXV, p. 300, 1897.
KATAYAMA et OKAMOTO. — *Vierteljahrsschrift für Geri-
tliche Medicin.*, 1894.
MANUS LEVY. — *Berl. Klin. Woch.*, 1911, 48, 561.
MASIUS et MAHAIM. — *Bull. Ac. Roy. de Belgique*, 1895.
— *Bull. Ac. Roy. de Belgique*, 1898.
MASIUS et VAN AUBEL. — *Bull. Ac. Roy. de Belgique*, 1895.
NÈGRE. — *Thèse de Montpellier*, 1889.
NUEL. — *Rapport au XIII^e Congrès intern. de Méd. à
Paris*, 1900.
PALTAUF. — *Prager Medicinische Wochenschrift*, 1892,
N°s 5 et 6.
PARONA (Von) et MENCHE. — *Zeitsch. f. Klin. Medicin.*,
1883, p. 171.
POULSSON. — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1892,
29, 1.
SCHLIER. — *Münich. Med. Wochenschrift*, 1890, n° 32.
SCHOTTEN. — *Munch. med. Woch.*, 1914, 61, 2165.
SIDLER HUGUENIN. — *Correspondenz Blatt für Schweizer
Aertzte*, n°s 17-18, 1898.
SPENCER COBBOL». — *The Lancet*, 1882, II, p. 683.
STUELP. — *Arch. für Augenheilk.*, LI, p. 190, 1904.
UHTHOFF. — *Graefe Saemisch.*, XXII, 2, p. 88, 1901.

GRENADIER — PELLETIERINE

- BERGER, MORAX, ROHMER. — *Encyclopédie Française
d'Ophthalmologie*, 1905, t. IV.
CROLAS. — *Lyon Médical*, 3 juillet 1898.

DUFOUR (M.) et S. GONIN. — *Encyclopédie Française d'Ophthalmologie*, t. VII, 1908.

DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Bull. de Thérap.*, 1879.

SEMEN CONTRA — SANTONINE

BINZ. — *Arch. f. Exper. Path. u. Pharmacol.*, 1877, 6, 308.

BLINN. — *Therap. Gaz.*, 1887, 11, 497.

CHASSEVANT. — *Journ. de Méd. de Paris*, 1914, 26, 130.

EDWORTHY. — *Pharm. Journ. and Trans.*, 3 G., 1878, 8, 11, 996.

FORSHHEIMER. — *Therap. of Tuter. Dis.*, 1913, 3, 251.

GRIMM. — *Schweiz. Zeitschr. f. Med.*, 1852, 492.

KILNER. — *St. Thoma's Hosp. Rep.*, n. s., 1880, 10, 246.

LINSTOW. — *Vierteljahresschr. f. ger. Med.*, 1874, XX, 80.

MAGRI. — *Jour. Amer. Med. Assoc.*, 1914, 68, 892.

NEUMANN. — *Jahresber. der Chem.*, 1884, 1645.

— *Chemical News*, 1877, XXXVI, 222.

REY. — *Therap. Monatsch.*, 1889, 3, 532.

ROSE. — *Virchow's Arch.*, 1859, 16, 233.

— *Virchow's Arch.*, 1859, 18, 15.

— *Virchow's Arch.*, 1860, 19, 532.

— *Virchow's Arch.*, 1861, 20, 245.

— *Virchow's Arch.*, 1863, 28, 30.

CHENOPODIUM

ALMEIDA (DE). — *Brazil Med.*, 1922, 1, 324.

BIENSEN. — *Münchener Mediz. Wochenschrift*, 19 avril 1929.

BRUNING. — *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, 1906, Bd. 3.

— *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1907, n° 11.

DARLING, BARBER et HAEKER. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1918, 70, 499.

ESSER et NIEMEYER. — *Klin. Wschr.*, 1926, 511.

EVERS. — *Deut. Med. Woch.*, 1921, 47, 857.

GOCKEL. — *Münchener Med. Wochenschrift*, 1910, n° 38.

- HALLE et HAMILTON. — *Journ. Pharm. and. Exp. Therap.*, 1918, 11, 89.
- LEITE. — *Brazil Med.*, 1922, 1, 340.
- LEVY. — *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1914, 63, 1946.
- NELSON. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1911, 33, 1404.
- *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1913, 35, 84.
- OCKER. — *Zeitschr. f. Med. Beamte*, Bd 38, Nr. 3.
- OPPI KOFER. — *Correspondenzbl. f. Schw. Aerzte*, 1919, 49, 161.
- PRENSCHOFF. — *Zeits. f. exp. Path. u. Ther.*, 1920, 21, 425.
- PRZEDBORSKI. — *Berliner Klin. Wochenschr.*, 1913, N. 50, p. 1987.
- RHYINER. — *Correspondenzbl. f. Schw. Aerzte*, 1919, 49, 360.
- ROTH. — *Southern Medical Jour.*, 1918, 11, 733.
- SALANT et NELSON. — *Amer. Journ. Physiol.*, 1915, 36, 440.
- SCHMITZ. — *Inaug. Diss.*, Bonn, 1908.
- STURSBURG. — *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1914, p. 103.
- THELEN. — *Inaug. Diss.*, Rostock, 1907.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
------------------------	---

Première partie. — INTOXICATION PAR LA FOUGÈRE MALE

Ch. 1. — Plante, principes actifs, mode d'adminis- tration	11
Ch. 2. — Symptômes de l'intoxication.	17
Ch. 3. — Pronostic. Doses toxiques et mortelles... .	23
Ch. 4. — Recherches expérimentales	25
Ch. 5. — Anatomie pathologique	27
Ch. 6. — Identification	30

Deuxième partie. — INTOXICATION PAR L'ÉCORCE DE GRENADIER ET LA PELLETIERINE

Ch. 1. — Plante. Principes actifs. Mode d'adminis- tration	31
Ch. 2. — Symptômes. Pronostic	34
Ch. 3. — Recherches expérimentales	37

Troisième partie. — INTOXICATION PAR LE SEMEN-CONTRA ET LA SANTONINE

Ch. 1. — Plante. Principes actifs. Mode d'adminis- tration	39
Ch. 2. — Symptômes	43
Ch. 3. — Pronostic. Doses toxiques et mortelles. .	47
Ch. 4. — Recherches expérimentales	49
Ch. 5. — Anatomie pathologique. Identification. .	52

Quatrième partie. — INTOXICATION PAR L'ESSENCE
DE CHENOPODIUM

Ch. 1. — Plante. Principes actifs. Mode d'adminis- tration	55
Ch. 2. — Symptômes de l'intoxication	58
Ch. 3. — Pronostic, doses toxiques et mortelles .	61
Ch. 4. — Anatomie pathologique	64
COMPARAISON DES DIVERSES INTOXICATIONS ENTRE ELLES	65
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	68

294

IMPRIMERIE SPÉCIALE
DE
MM. VIGOT Frères

294

